

## 論文の内容の要旨

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 論文提出者氏名    | 盧 郁                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 論文審査担当者    | 主 査 佐々木 克典<br>副 査 菅野 祐幸・平塚 佐千枝                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 論文題目       | <b>Peroxisome proliferator-activated receptor <math>\alpha</math> attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice.</b><br>(ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 $\alpha$ はマウスにおける高コレステロール食誘導毒性と血栓形成促進性を減弱させる)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| (論文の内容の要旨) | <p>【背景】 ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体 <math>\alpha</math> (PPAR <math>\alpha</math>) は、脂肪酸およびコレステロール代謝を調節する核内転写調節因子である。高コレステロール食がもたらす高コレステロール血症は心臓血管病 (CVD) のリスク因子と考えられている。しかし、コレステロール摂取が毒性を発揮する機序や様々な凝固関連因子の発現変化に影響するか否かは不明である。そこで、これらの不明点について研究を行い、PPAR <math>\alpha</math> の影響を検討した。</p> <p>【対象・方法】 野生型および PPAR <math>\alpha</math> ノックアウトマウスを用いて、普通餌もしくは高コレステロール [1.5% (w/w)] 含有餌を 8 週間与えた後に、血液および肝臓中のコレステロールおよび中性脂肪含有量・肝臓病理所見・血液および肝臓中の凝固関連因子含有量と抗凝固因子であるスルファチド含有量・肝臓におけるスルファチド代謝変化・細胞内脂質輸送体の発現量・酸化ストレスおよびその代謝関連酵素群発現量を測定し、両群間で比較検討した。肝臓病理所見はヘマトキシリン・エオジン染色法にて評価した。mRNA 解析は real-time PCR 法を用いた。蛋白発現量解析は immunoblot 法を用いた。血中の脂質および凝固因子含有量測定は enzymatic assay kit を用いて測定した。スルファチド含有量測定は飛行時間型質量分析機 (MALDI-TOF MS) を用いて含有量を測定した。7 種類のリゾスルファチドの総和をスルファチド含有量とした。PPAR <math>\alpha</math> 活性測定は核内抽出蛋白を用いて、PPAR response element (PPRE) 結合能を ELISA 法により測定した。統計的解析は、測定結果を平均値 <math>\pm</math> SD で示し、統計的有意差は two-way ANOVA を用いて検定した (解析ソフト: SPSS v22.0J)。P &lt; 0.05 を統計的有意差ありとした。</p> <p>【結果】 PPAR <math>\alpha</math> 遺伝子欠損マウスにおいて、高コレステロール摂取は肝臓中の中性脂肪蓄積を引き起こし、肝臓の炎症および酸化ストレス増加を誘発した。さらに、血中および肝臓中において、凝固因子である tissue factor・plasminogen activator inhibitor-1・carboxypeptidase B2 の含有量の増加、また、抗凝固・抗血小板作用を示すスルファチドの含有量の低下が認められた。野生型マウスでは、これらの変化は著しく抑制されていた。</p> <p>【結論】 本研究結果は、コレステロール過剰摂取は脂肪肝・酸化ストレスの増強・血栓形成促進性の増加などの毒性作用を発揮し、それらに関連する凝固亢進をもたらす可能性を示唆した。また、本研究は、PPAR <math>\alpha</math> 活性化の示す脂質代謝の恒常性維持・抗炎症・抗酸化ストレスといった既知の作用に加えて、凝固因子やスルファチドの発現調節を介してコレステロール毒性を減弱させることを初めて示唆した。PPAR <math>\alpha</math> 活性化は、様々な凝固因子や抗凝固因子の発現調節を介して高コレステロール血症が誘発する CVD の発症予防に有効かもしれない。</p> |